

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 419 663**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2010 E 10171743 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2415778**

54 Título: **Métodos para la preparación de Drospirenona y productos intermedios de la misma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.08.2013

73 Titular/es:

**NEWCHEM S.P.A. (100.0%)
Via De Amicis, 47
20123 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**MONTORSI, MAURO;
MARIANI, EDOARDO;
GAMBARIN, LUCA;
ORRÙ, GIANMAURO;
SCALAPRICE, ROMEO;
MERLO, MASSIMO y
ANDRIOLO, ERIKA**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 419 663 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

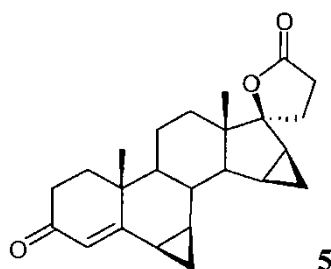
DESCRIPCIÓN

Métodos para la preparación de Drospirenona y productos intermedios de la misma

5 La invención se relaciona con un proceso para la preparación de Drospirenona y nuevos productos intermedios sintéticos de la misma. Los procesos involucran agentes oxidantes eficientes que permiten evitar el uso de oxidantes a base de metales pesados y obtener Drospirenona con altos rendimientos y pureza.

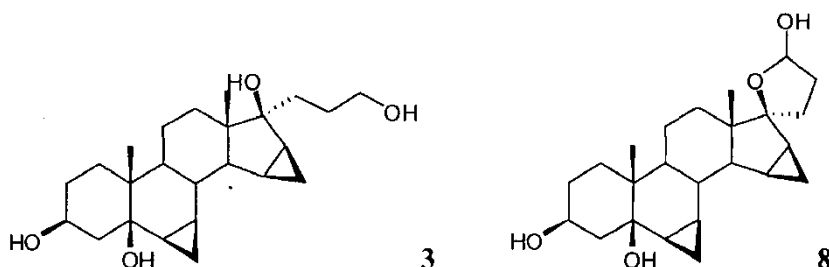
Antecedentes de la invención

10 La Drospirenona es una progestina sintética ampliamente usada en terapia anticonceptiva. Químicamente conocida como 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona, tiene la siguiente fórmula estructural **5**.



Muchas vías sintéticas para la producción de Drospirenona se han propuesto hasta ahora, tales como, por ejemplo, las descritas en US6121465, WO2006/059168, WO2006/061309, US7585971B2, US7319154B2, US6933395, US4416985.

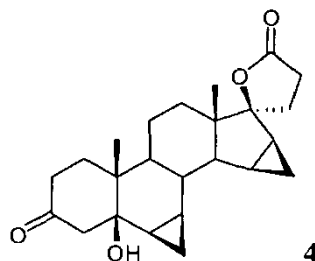
20 Los procesos de oxidación reportados en la materia anterior (WO2008/137050, US7585971B2, US7319154B2, EP075189/US4416985, US6933395B1 y EP2019114A1) se realizaron comenzando a partir del compuesto **3** o a partir de una mezcla del compuesto **3** y los epímeros de lactol **8**



WO2008/137050 de Sicom describe la oxidación del producto intermedio **3** a Drospirenona usando permanganato potásico.

30 La preparación de Drospirenona **5** por oxidación del producto intermedio **3** y/o los lactoles epiméricos **8** usando reactivos tales como complejo de piridina-SO₃ y TEMPO/hipoclorito cálcico, potasio *terc*-butilato/ciclohexanona, óxido de manganeso (IV), o *N*-metilmorfolina *N*-óxido (NMMO)/Tetrapropilamonio perrutenato (TPAP) se describen en US7585971B2 de Industriale Chimica.

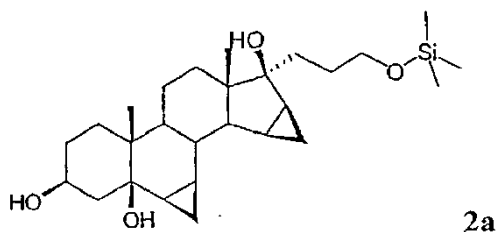
35 En US7319154B2 de Schering la oxidación del compuesto **3** a Drospirenona a través del producto intermedio 3-oxo-lactona **4** usando TEMPO/hipoclorito sódico permite obtener Drospirenona **5** con 77% de rendimiento total.



EP075189/US4416985 de Schering describe la oxidación de **3** a **5** usando $\text{Cr(VI)O}_3/\text{Pyr}$ con 56% de rendimiento total.

5 US6933395B1 de Schering describe rendimientos totales de 65% para la oxidación de **3** a **5** usando bromato sódico como agente oxidante en presencia de cloruro de rutenio(III).

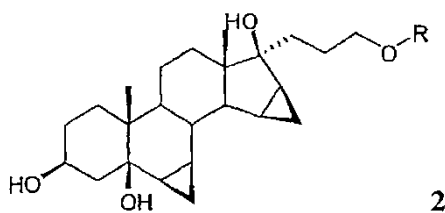
10 Una conversión en dos etapas del producto intermedio **3** protegido en el grupo hidroxilo primario como el derivado de trimetilsililo (es decir, el compuesto 17α -[3-(trimetilsilanilo)propil]- $6\beta,7\beta,15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstano- $3\beta,5,17\beta$ -triol **2a**) en Drospirenona **5** usando 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona 1-óxido (ácido 2-yodoxibenzoico, IBX) seguido por el reactivo de Jones es describe en EP2019114A1 de Newchem. La conversión procede con 51 % de rendimiento total.



15 WO 2010/118023, publicada después de la fecha de presentación de la presente solicitud pero reivindicando una prioridad anterior, describe el compuesto 17α -[3-(ter-butil-dimetilsilanilo)propil]- $6\beta,7\beta,15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstano- $5,17\beta$ -ol-3-ona.

20 Descripción de la invención

De acuerdo con el proceso de la presente invención, la Drospirenona **5** se prepara comenzando a partir de un compuesto de la fórmula **2**



30 en donde R es un grupo protector hidroxilo seleccionado del grupo que consiste de un derivado de sililo $\text{Q}_3\text{Si-}$, en donde cada Q, independientemente uno de otro, representa (C_1 - C_6)alquilo, (C_6 - C_{10})arilo, (C_1 - C_4)alquilarilo o (C_1 - C_4)alcoxiarilo, a través de una secuencia de etapas de oxidación, lactonización y eliminación de agua, en donde las etapas de oxidación y lactonización se realizan con 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazina-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (ácido tricloroisocianúrico, TCCA), 1,3-dicloro-1,3,5-triazina-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (ácido dicloroisocianúrico, DCCA) o una sal de metal alcalino de estos tal como la sal sódica dihidrato (sal sódica del ácido dicloroisocianúrico dihidrato, sal sódica de DCCA dihidrato), o 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona 1-óxido (IBX).

35 En una primera modalidad de la invención, el proceso involucra la etapa inicial de eliminación del grupo protector hidroxilo R de un compuesto de la fórmula **2**, seguido por las etapas de oxidación del 3β -hidroxilo y del hidroxilo

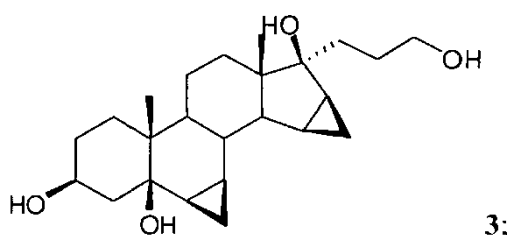
primario en posición C-22 con concomitante lactonización y la eliminación final del agua de las posiciones C4-5 para dar la Drospirenona **5**.

5 En una segunda modalidad de la invención, el proceso involucra la eliminación del grupo protector hidroxilo R de un compuesto de la fórmula **2** y las etapas concomitantes de oxidación del 3 β -hidroxi y del hidroxilo en posición C-22, lactonización y eliminación de agua para formar directamente la Drospirenona **5**.

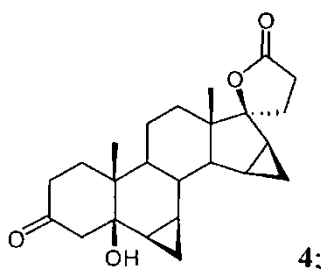
10 En una tercera modalidad de la invención, el proceso involucra etapas secuenciales de oxidación del grupo 3 β -hidroxi del compuesto **2**, eliminación del grupo protector hidroxilo primario, oxidación/lactonización y eliminación final de agua de las posiciones C4-5 para dar la Drospirenona **5**.

De acuerdo con la primera modalidad, el proceso para la preparación de Drospirenona **5** a partir de un compuesto de la fórmula **2** involucra las siguientes etapas secuenciales: a) - c):

15 a) eliminación del grupo protector hidroxilo del compuesto de la fórmula **2** como se definió anteriormente para dar 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β 15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol de la fórmula **3**

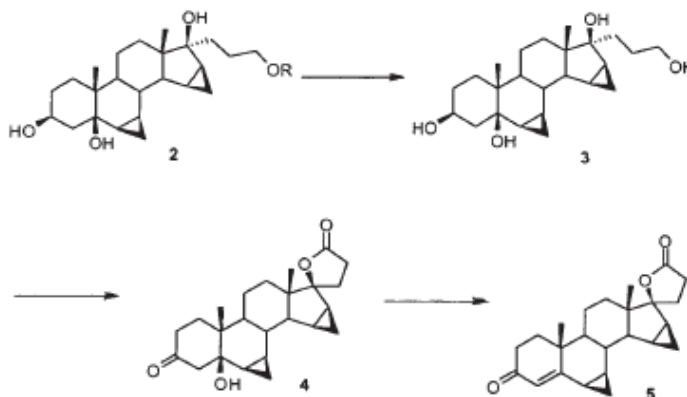


20 b) reacción del compuesto de la fórmula **3** con un agente oxidante seleccionado de TCCA en presencia de una base, o con IBX para dar el compuesto de la fórmula **4**



c) eliminación de agua de las posiciones C4-C5 del compuesto **4**, por lo cual se obtiene la Drospirenona **5**.

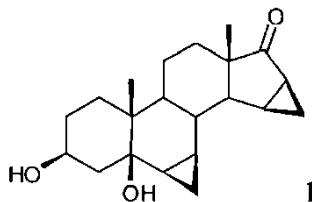
25 El proceso de acuerdo con la primera modalidad se resume en el siguiente Esquema 1:



30

Esquema 1

Los compuestos de la fórmula **2** se conocen y pueden prepararse a partir de 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ona **1** como se describe en EP2019114A1.



5 En la etapa inicial a) compuesto **2** se desprotege para proporcionar el compuesto **3**, es decir 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol.

10 Cuando el grupo protector R en **2** es (CH₃)₃Si- (compuesto **2a**), la desprotección, si se desea, puede tener lugar durante la iniciación de la reacción a partir de la cual se obtiene **2a** por **1**, por contacto de **2a** con agua, como se describe en el Ejemplo 1.

15 Cuando R es -Si(CH₃)₂[C(CH₃)₃] (compuesto **2b**), la desprotección puede realizarse preferentemente por la reacción de **2** aislado con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

20 En la etapa b), el compuesto **3** se oxida al compuesto **4** por tratamiento con TCCA o IBX.

25 Cuando el oxidante se representa por TCCA, la reacción se realiza preferentemente en un solvente orgánico escogido de cetonas, ésteres, amidas, solventes clorados o mezclas de estos, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 70°C, usando de 0.5 a 10, preferentemente 1.5, moles de TCCA por un mol de **3**. La reacción de oxidación se realiza en presencia de una base, generalmente una amina. La base es preferentemente piridina usada en una cantidad de 1 a 8 moles por un mol del compuesto **3**. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de diclorometano/acetona (relación 10/3 v/v). Puede usarse además acetato de etilo, acetona y NN-dimetilformamida de manera favorable.

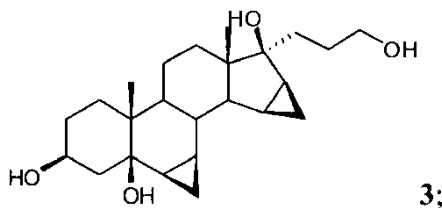
30 Cuando se usa IBX para oxidar **3** a **4**, es necesario un ambiente de reacción muy polar debido a la baja solubilidad del reactivo en solventes orgánicos apolares. La reacción de oxidación se realiza preferentemente usando de 3 a 12, preferentemente 8.4, moles de IBX por un mol de **3**, en un solvente seleccionado del grupo que consiste de dimetilsulfóxido, amidas entre ellas preferentemente N,N dimetilformamida, ésteres cíclicos entre ellos preferentemente tetrahidrofurano o metiltetrahidrofurano. Las mezclas binarias de estos solventes pueden usarse, también.

35 La reacción se realiza generalmente a una temperatura entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 70°C; a temperaturas mayores que aproximadamente 70°C se observó la formación de cantidades relevantes de una impureza identificada como un derivado insaturado C1-C2 de Drospirenona **5**.

40 En la etapa final c), el compuesto **4** se somete a un tratamiento ácido en un solvente orgánico para efectuar la eliminación de agua de las posiciones C4-C5, produciendo de este modo la Drospirenona **5** la cual se aísla por tratamiento final acuoso. La reacción se lleva a cabo preferentemente con ácido p-toluensulfónico en acetato de etilo a una temperatura entre 0°C y 25°C.

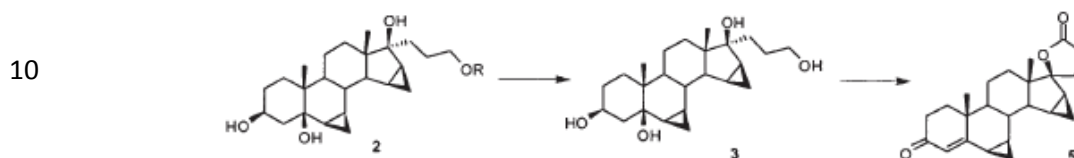
45 De acuerdo con la segunda modalidad el proceso para la preparación de Drospirenona **5** a partir de un compuesto de la fórmula **2** involucra las siguientes etapas:

a) eliminación del grupo protector hidroxilo del compuesto de la fórmula **2** como se definió anteriormente para dar 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol de la fórmula **3**



b') reacción del compuesto de la fórmula **3** con el agente oxidante DCCA, o una sal de metal alcalino de este, en presencia de un ácido con eliminación concomitante de agua de las posiciones C4–C5 para proporcionar directamente Drospirenona **5**.

5 El proceso de acuerdo con la segunda modalidad se resume en el siguiente Esquema 2:



Esquema 2

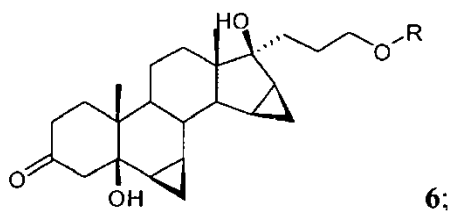
20 En la etapa inicial a') el compuesto **2** se desprotege para proporcionar el compuesto **3**, es decir 17α-(3-hidroxipropil)-6β,7β,15β,16β-dimetil-5β-androstano-3β,5,17β-triol.

25 **[0030]** En la etapa b') en donde DCCA, o una sal de metal alcalino de este, se usa como el oxidante en presencia de un ácido, el compuesto **3** se convierte en una sola etapa en Drospirenona **5**. La sal sódica de DCCA dihidrato es el oxidante preferido. El proceso se realiza preferentemente en un solvente orgánico escogido entre cetonas, ésteres, amidas, solventes clorados o mezclas de estos en presencia de agua entre 10% y 50% v/v del solvente orgánico, a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, preferentemente a 18–20°C. La relación molar del agente oxidante y la materia prima es entre 1 y 4, con mayor preferencia la relación es 1.6 moles de sal sódica de DCCA dihidrato por 1 mol de **3**. El ácido clorhídrico se usa preferentemente en una cantidad entre 0.5 y 4 moles por 1 mol de **3**, con mayor preferencia 1.1 mol de ácido por 1 mol de **3**.

35 Cuando R es –Si(CH₃)₂[C(CH₃)₃] (compuesto **2b**), o cualquier grupo sililo lábil ácido, el proceso de esta modalidad puede realizarse en una sola etapa del compuesto **2b** a la Drospirenona **5** sin eliminar previamente el grupo sililo. La eliminación del grupo protector R, la reacción de oxidación y la eliminación de agua de las posiciones C4–C5 tiene lugar al mismo tiempo cuando el ácido se añade a la mezcla de reacción.

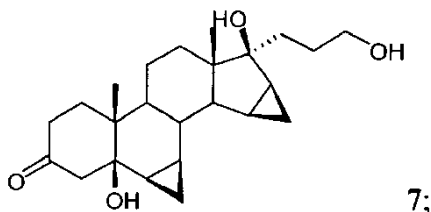
De acuerdo con la tercera modalidad de la invención, el proceso para la preparación de Drospirenona **5** a partir de un compuesto de la fórmula **2** involucra las siguientes etapas secuenciales: a") – d"):

40 a") reacción de un compuesto de la fórmula **2** con un agente oxidante seleccionado de TCCA o IBX para dar a compuesto de la fórmula **6**



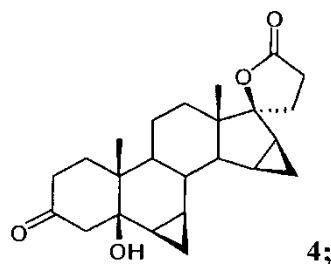
45 en donde R es seleccionado del grupo que consiste de un derivado de sililo Q₃Si–, en donde cada Q, independientemente uno de otro, representa (C₁–C₆)alquilo, (C₆–C₁₀)arilo, (C₁–C₄)alquilarilo o (C₁–C₄)alcoxiarilo;

b") eliminación del grupo protector hidroxilo del compuesto obtenido en la etapa a"), por lo cual se obtiene el compuesto **7**



c") reacción del compuesto **7** con un agente oxidante seleccionado de TCCA o IBX para dar el compuesto de la fórmula **4**

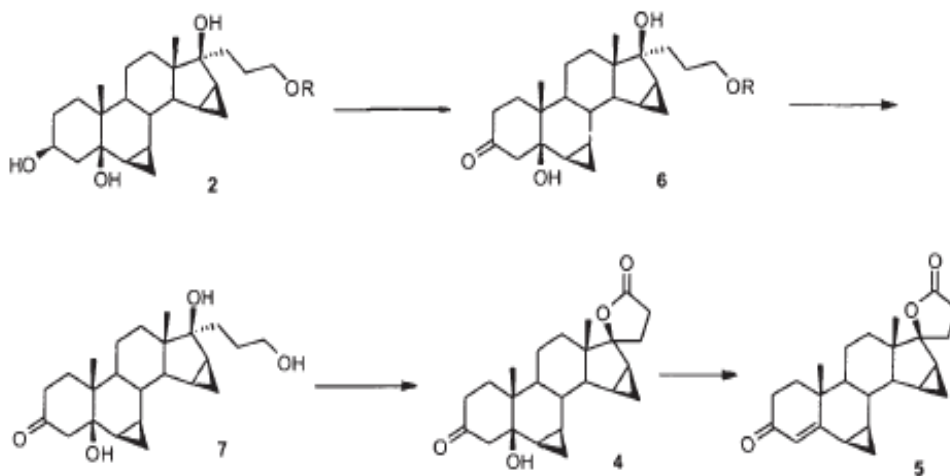
5



d") eliminación de agua de las posiciones C4–C5 del compuesto **4**, por lo cual se obtiene la Drospirenona **5**.

El proceso de acuerdo con esta tercera modalidad se resume en el siguiente Esquema 3:

10



20

25

Esquema 3

En la etapa a"), el compuesto protegido **2** se oxida en la posición 3 para dar el compuesto **6** usando TCCA o IBX en un solvente orgánico adecuado.

30 En un método preferido de practicar esta modalidad el grupo protector hidroxilo del compuesto **2** es el grupo *tert*-butildimetilsilil – Si(CH₃)₂[C(CH₃)₃] ·

35 Cuando TCCA se usa como el oxidante, el solvente se escoge entre cetonas, ésteres, amidas, y solventes clorados y la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 70°C usando de 0.3 a 2, preferentemente 0.67 moles de TCCA por un mol de **2**. La reacción de oxidación tiene lugar en presencia de una base, generalmente una amina, preferentemente piridina, en una cantidad de 0.5 a 4 moles, con mayor preferencia 1.8 moles, por un mol del compuesto **2**. La reacción se lleva a cabo preferentemente en una mezcla de diclorometano y acetona (relación 10/1 v/v).

5 Cuando en la etapa a") IBX se usa como un oxidante, la reacción de oxidación se realiza preferentemente en un solvente seleccionado del grupo que consiste de dimetilsulfóxido, amidas, ésteres cíclicos y mezclas binarias de estos. Dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahydrofurano o una mezcla binaria de esos solventes se usan preferentemente. La reacción se realiza generalmente a una temperatura entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 70°C, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 25°C, usando de 1 a 4, preferentemente 1.6 moles de IBX por un mol de **2**.

10 Después de la oxidación con TCCA o IBX, el compuesto **6** se aísla y se trata posteriormente en la etapa b") con un reactivo adecuado para la eliminación de los grupos sililo, proporcionar el compuesto **7**.

15 En un método preferido de practicar esta modalidad, en donde el compuesto **6** está protegido como el derivado de *tert*-butildimetilsililo (compuesto **6b**), la desprotección se realiza con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano con lo cual se obtiene el compuesto **7** desprotegido.

20 En la etapa c"), una segunda oxidación del compuesto **7** con TCCA o IBX proporciona el compuesto **4**.

25 Cuando se usa TCCA la reacción se realiza usando de 0.3 a 3 moles TCCA por un mol de **7** a una temperatura entre 15°C y 50°C, preferentemente usando 1 mol de TCCA por 1 mol de **7** a 20°C. La reacción de oxidación tiene lugar en presencia de una base, generalmente una amina, preferentemente piridina, en una cantidad de 1 a 5 moles por un mol del compuesto **7**, con mayor preferencia 3.4 moles. La reacción se lleva a cabo preferentemente en una mezcla de diclorometano y acetona (relación 10/1 v/v).

30 Cuando la segunda oxidación se lleva a cabo con IBX, la reacción se realiza preferentemente a una temperatura entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 45°C con lo cual se obtiene una mezcla del compuesto **4** y **5**. La reacción se realiza usando de 1 a 4 moles, preferentemente 3 moles de IBX por un mol de **7**.

35 En la etapa d") el compuesto **4** o una mezcla de los compuestos **4** y **5** se somete al mismo tratamiento ácido en un solvente orgánico para efectuar la eliminación de agua de las posiciones C4–C5 como se describe para la etapa c), con lo cual se obtiene Drospirenona **5**.

40 En otro método preferido de practicar esta modalidad, TCCA se usa en ambas etapa a") y etapa c").

En aún otro método preferido de practicar esta modalidad, IBX se usa en ambas etapa a") y etapa c").

45 La Drospirenona **5** obtenida a través de los procesos anteriores puede ser purificada por cristalización a partir de un solvente orgánico, preferentemente una cetona o un éter. Preferentemente, se usa acetona o *tert*-butilmetil éter. Una porción adicional del producto **5** se recupera del proceso de los licores madre. La Drospirenona se obtiene con una pureza (HPLC, longitud de onda de detección: 245 nm) mayor que 99%.

50 **[0047]** Cuando un compuesto de la fórmula **2** en donde $R = -Si(CH_3)_2[C(CH_3)_3]$ se usa como materia prima en el proceso que comprende las etapas a") – d"), el rendimiento total de la Drospirenona **5** a partir del compuesto **2** es aproximadamente 52% usando TCCA y aproximadamente 47% usando IBX.

El proceso de la invención usando TCCA, sal sódica de DCCA y IBX proporciona muchas ventajas en comparación con aquellos de la técnica anterior.

1. Rendimientos. La Tabla resume los rendimientos reportados para los procedimientos descritos en EP2019114A1 donde está involucrado un compuesto **2** que tiene $R = -Si(CH_3)_3$ (**2a**) o $R = -Si[C(CH_3)_3](CH_3)_2$ (**2b**).

Tabla

Proceso	Reactivos/Oxidantes	Rendimiento total
2a–5	CrO ₃ /H ₂ SO ₄	41%
2a–5	IBX– CrO ₃ /H ₂ SO ₄	51%
2b–5	MnO ₂ –TBAF–MnO ₂	18.5%
2a – 3 – 5	TBAF–MnO ₂	25%
2a–5	KMnO ₄ /H ₂ SO ₄	13%

50 El rendimiento obtenido al aplicar el procedimiento con TCCA como oxidante de acuerdo con la presente invención comienza a partir del compuesto **2a** (Ejemplo 2) es aproximadamente 74%. Cuando el proceso involucra el compuesto **2b**, el rendimiento de la conversión del compuesto **1** al compuesto **5** es mayor que 52%.

Cuando se usa IBX el rendimiento de **2a** a **5** es 56%.

Cuando se usa DCCA para oxidar el compuesto **3a** **5** el rendimiento es de alrededor de 46%.

2. La pureza de HPLC de la Drospirenona aislada de acuerdo con el proceso de la invención es

- 99.3% en el caso que se use TCCA
- 99.7% en el caso que se use IBX.

Además el perfil de impurezas obtenido se mejora cuando se compara con los métodos de oxidación previamente reportados y todas las impurezas se eliminan fácilmente del producto crudo. Como consecuencia, se alcanza un alto nivel de calidad por la cristalización simple a partir de acetona.

3. Comparado con la síntesis donde se involucran los agentes oxidantes a base de cromo (VI), la ventaja es usar reactivos con mucha menor toxicidad.

4. No están involucrados metales pesados en el proceso con TCCA, sal sódica de DCCA o IBX. Esto es una ventaja además en comparación con la oxidación con oxidantes a base de Mn(IV/VII). No son necesarias operaciones problemáticas para eliminar las trazas de metal del producto final y descartar los desechos.

5. Una ventaja adicional con TCCA y sal sódica de DCCA se debe al hecho de que las sales (específicamente, sales de piridinio) formadas durante el proceso de oxidación son fáciles de eliminar durante el tratamiento final por simple filtración. En este caso no quedan productos esteroideo adsorbidos o incorporados en los sólidos. Por el contrario, cuando oxidantes a base de manganeso o cromo se usan, el producto final sería difícil de recuperar.

6. TCCA, sal sódica de DCCA y IBX son ventajosas desde el punto de vista económico, además no se involucran catalizadores costosos (por ejemplo, radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi o derivado de este o catalizadores de rutenio) en este proceso de oxidación.

7. Particularmente, TCCA y sal sódica de DCCA son mucho más fáciles de manipular y medir que el gas cloro o soluciones de hipocloritos de metal, como se reporta en Organic Process & Development 2002, 6, 384–393.

8. El subproducto formado por reducción de TCCA o sal sódica de DCCA es ácido cianúrico, un sólido inodoro blanco que se usa comúnmente para la estabilización del cloro disponible en el agua de piscinas y encuentra muchas aplicaciones sintéticas como un producto intermedio de productos químicos.

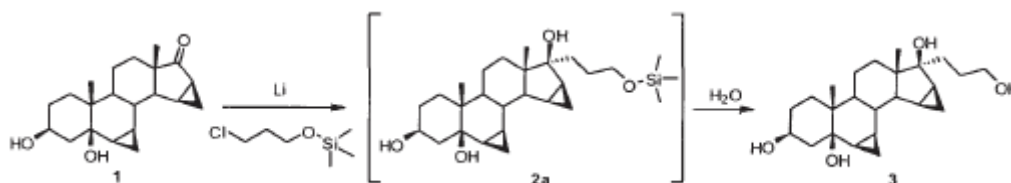
El compuesto de la fórmula 7 es nuevo.

Otro objetivo de la presente invención es por lo tanto el compuesto 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-5,17 β -ol-3-ona de la fórmula 7.

La invención se ilustra ahora adicionalmente por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilenandrostano-5 β ,17 β -triol (3)



3 β ,5-Dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ona 1

3 β ,5-Dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ona **1** (65.00 g, 0.197 mol) se disuelve en tetrahidrofurano (2600 ml) y se enfría hasta -15°C bajo atmósfera de argón. Después se añadió litio (granular, 11.2 g, 1.61 mol) y se agitó por 15 minutos. (3-Cloropropoxi)trimetilsilano (167.81 g, 1.007 mol) se añadió por goteo manteniendo la temperatura por debajo 10°C y la agitación continuó a una temperatura entre -5 y +5°C. La reacción se monitorea por análisis TLC y cuando no hay más materia prima presente (aproximadamente una hora), se añade agua (475 ml) lentamente. La mezcla se agita hasta que el compuesto **2a** se convierte completamente en **3**, el valor del pH se corrigió a 7–7.5 con 0.5% ácido sulfúrico. Las dos capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (234 ml). Después de la separación las capas orgánicas se lavaron con salmuera (260 ml); la capa inorgánica se

extrajo otra vez con acetato de etilo (234 ml) y las fases se separaron. El acetato de etilo se elimina a 50°C bajo presión reducida hasta que se alcanza un volumen de 60 ml y tiene lugar la precipitación del producto. La filtración proporciona el producto **3** como un sólido blancuzco (82.88 g, título 84%, correspondiente a 0.178 mol, 91%) la cual se usa en la etapa posterior sin purificación adicional.

Se analizó una muestra purificada por cristalización.

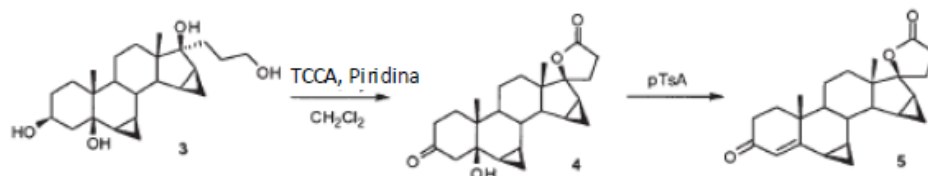
¹H-NMR {400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)}: 0.15 (m, 1H, ciclopropil(CH₂)); 0.45 (m, 1H, ciclopropil(CH₂)); 0.61–1.78 (22H); 0.76 (s, 6H, CH₃-19 y CH₃-18); 2.07 (dd, J=2.8, 12.0 Hz, 1H, CH₂-4); 3.41 (m, 2H, CH₂OH); 3.84 (m, 1H, CHOH); 4.13 (s, 1H, OH); 4.35 (bs, 1H, OH); 4.38 (t, J=5.2 Hz, 1H, CH₂OH); 4.83 (d, J=4.0 Hz, 1H, OH-3).

¹³C-NMR {200 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)}: 7.9 (CH₂); 14.5 (CH); 15.8 (CH); 18.9 (CH₃); 19.4 (CH₃); 22.0 (CH₂); 22.2 (CH); 22.8 (CH); 27.2 (CH₂); 27.3 (CH₂); 27.8 (CH₂); 33.6 (CH₂); 34.2 (CH); 36.4 (CH₂); 40.0 (C); 42.4 (C); 43.9 (CH₂); 52.7 (CH); 62.1 (CH₂); 63.8 (CH₂); 66.8 (CH); 67.9 (CH); 72.8 (C); 80.8 (C).

HPLC-MS (ESI): [(M-H₂O)+H]⁺ = 373; [M+Na]⁺ = 413; [2M+Na]⁺ = 803.

Ejemplo 2

6β,7β,15β,16β-dimetileno-3-oxo-17α-pregn-4-eno-21,17-carbolactona (Drospirenona) (5)



17α-(3-hidroxiopropil)-6β,7β,15β,16β-dimetileno-5β-androstan-3β,5,17β-triol **3** (30.00 g, 84% título, 0.065 mol) se suspende en diclorometano (600 ml) a 20°C y se añade piridina (37.5 ml, 0.464 mol). Después de agitar por 10 minutos, una solución clara de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) (22.50 g, 0.097 mol) en acetona (150 ml) se añadió por goteo durante 90 minutos a 25°C. La reacción se agita a 25°C por 50 minutos y se monitoreó en TLC. Después de filtrar el sólido y el lavado de la torta en el filtro con diclorometano (150 ml), la solución recogida se lava con agua (210 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (13 ml). Las fases se separan y la acuosa se extrae con diclorometano (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron primero con una solución de metabisulfito sódico al 10% en agua (120 ml) para apagar el oxidante residual y después con una solución de ácido sulfúrico al 12% (74.1 ml). La fase ácida se extrajo con diclorometano (60 ml) y las capas orgánicas se combinan con las anteriores y se lavan con una solución diluida de bicarbonato sódico (76 ml). Después de la separación, se elimina el diclorometano de la fase orgánica bajo presión reducida a 45°C y el residuo oleoso se recoge en acetato de etilo (450 ml) y se enfría hasta 0°C. El ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (5.70 g, 0.030 mol) se añade y la solución se agita por 10 minutos y se deja alcanzar 25°C. Cuando la conversión a **5** se completa en TLC, la mezcla de reacción se lava con solución de bicarbonato sódico al 5% (105 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (48 ml). La concentración de las capas orgánicas a 45°C bajo presión reducida proporciona el producto crudo como un aceite amarillo (35 g). El residuo se cristaliza a partir de acetona y se seca a 45°C *al vacío* por 16 horas (13.0 g, HPLC pureza 99.3%). Los licores madre se concentran y el residuo se cristaliza a partir de acetona y se seca *al vacío* proporcionando una segunda porción de **5** (5.1 g).

El rendimiento total del compuesto **3** es 74% (0.048 mol).

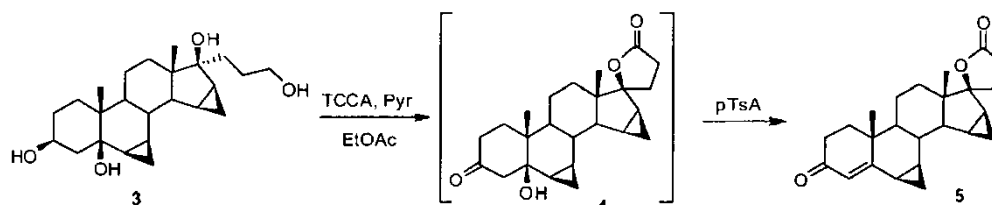
¹H-NMR {400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 0.53 (1H, H-15', q falso, J= 8Hz), 0.88 (1H, H-6', dt, J=10.0Hz, 5.2Hz), 1.00 (3H, H-18, s), 1.10 (3H, H-19, s), 1.12 (1H, H-14, m), 1.22 (1H, H-6', ddd, J=10.0, 8.4, 4.8 Hz), 1.34 (1H, H-15', m), 1.37 (1H, H-16, m), 1.46 (2H, H-12, m), 1.50 (1H, H-7, m), 1.59 (2H, H-11, m), 1.64 (1H, H-15, m), 1.64 (1H, H-6, m), 1.69 (1H, H-20, amplio dd, J=13.4, 4.8Hz), 1.79 (1H, H-8, dt, J=3.6, 12.0 Hz), 1.88 (1H, H-20, ddd, J=13.4, 5.2, 2.4 Hz), 1.94 (1H, H-9, amplio dd, J=3.6, 12.0 Hz), 2.13 (1H, H-1, m), 2.40 (1H, H-21, m), 2.45 (1H, H-2, m), 2.55 (1H, H-1, m), 2.55 (1H, H-21, m), 2.64 (1H, H-2, ddd, J=17.6, 9.6, 5.2 Hz), 6.04 (1H, H-4, s).

¹³C-NMR {400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 9.9 (C-15',CH₂); 16.6 (C-15, CH); 17.5 (C-19, CH₂); 18.8 (C-6', CH₂); 18.9 (C-6, CH); 19.6 (C-18, CH₃); 19.7 (C-7, CH); 20.8 (C-11, CH₂); 24.2 (C-16, CH); 29.3 (C-2, CH₂); 30.6 (C-1, CH₂); 33.9 (C-21, CH₂); 34.1 (C-8, CH); 36.9 (C-20, CH₂); 37.0 (C-12, CH₂); 37.3 (C-10, C); 41.5 (C-13, C); 51.5 (C-14, CH); 51.6 (C-9, CH); 96.0 (C-17, C); 125.7 (C-4, CH); 171.3 (C-5, C); 176.6 (C-22, C); 197.7 (C-3, C).

[0059] HPLC-MS (ESI): $[M+H]^+ = 367$; $[M+Na]^+ = 389$; $[2M+Na]^+ = 755$

Ejemplo 3

6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetileno-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona (Drospirenona) (5)



17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol **3** (14.50 g, 84% título, 0.031 mol) se suspende en acetato de etilo (300 ml) a 18–24°C y se añade piridina (18.90 ml, 0.234 mol). Después de agitar por 10 minutos, una solución clara de ácido tricloroisocianúrico (TCCA, 11.25 g, 0.048 mol) en acetona (90 ml) se añadió por goteo durante 90 minutos a 25°C. La reacción se agita a 25°C por 3 horas, monitoreando la conversión por TLC. Después de filtrar el sólido y lavar la torta en el filtro con acetato de etilo (50 ml), la solución recogida se lava con una solución de metabisulfito sódico (0.03%, 30 ml) para apagar el oxidante residual. Después de la separación la fase inorgánica se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido sulfúrico al 15% (80 ml). Las capas se agitan por 30 minutos y después se separan. La fase ácida se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y las capas orgánicas se combinan y se enfrían hasta 0°C. Ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (6.00 g, 0.032 mol) se añade y la mezcla se agita por 2 horas. Se añade una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y agua (50 ml), las capas se agitan y después se separan. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 50 ml) y después de la separación las fases orgánicas se combinan y concentran bajo presión reducida a 45°C. El producto crudo se cristaliza a partir de acetona proporcionando un sólido incoloro (5.95 g, 0.016 mol).

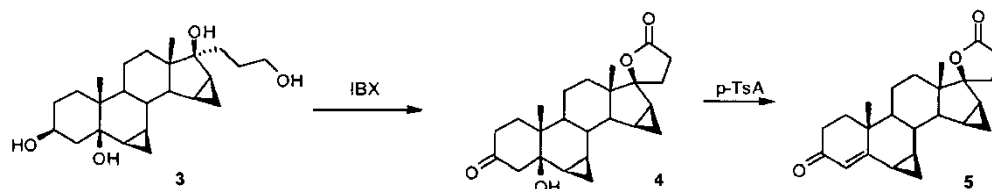
Por cristalización del residuo a partir de los licores madre se obtiene una segunda porción del producto (1.2 g, 0.003 mol). (Rendimiento total 63%).

Los datos analíticos corresponden con los obtenidos en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

6 β ,7 β ,15 β ,16 β -Dimetileno-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona

(Drospirenona) (5)



17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol **3** (17.40 g, 84% título, 0.037 mol) se disuelve en N,N dimetilformamida (280.0 ml) y dimetilsulfóxido (10.0 ml) a 20°C. Se añade IBX (58.6 g, 0.209 mol) y la reacción se agita durante la noche. Una segunda porción de IBX (29.0 g, 0.104 mol) se añade y la agitación continúa por 2 horas a 60°C. La mezcla se enfría después hasta 0°C y se filtra en un filtro de vidrio lavando el sólido con tetrahidrofurano (3 x 100 ml). Se añade agua (200 ml) (1200 ml) al filtrado y la mezcla se agita a 0°C por dos horas. Una primera porción del producto crudo se obtiene por filtración lavando el sólido en el filtro con agua (100 ml). El sólido es una mezcla de los compuestos **4** y **5** (3.70 g del compuesto **4** y 2.27 g of **5**, 0.016 mol) que se agita después en acetato de etilo (135 ml) y se trata con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (3.40 g, 0.018 mol). La mezcla se agita primero a 0°C por 30 minutos y después a 20°C por 2 horas hasta que la materia prima no es más detectable en TLC. La solución se lava con la solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y la fase acuosa se

extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml). La eliminación del solvente orgánico bajo presión reducida proporciona un aceite que se recoge en acetona (10 ml), se enfría hasta 0°C y se agita por una hora. Después de la filtración el producto crudo se cristaliza para proporcionar el compuesto del título **5** (4.4 g, 0.012 mol, HPLC pureza 99.7%).

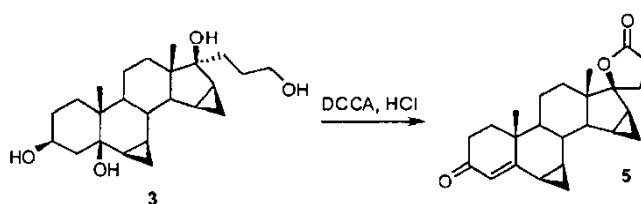
5 A partir de los licores madre del primer sólido que contiene **4** y **5** una porción adicional de productos se recupera por extracción con cloruro de metileno y la eliminación del solvente bajo presión reducida proporciona un residuo oleoso que contiene 3.29 g del compuesto **4** y 1.92 g de **5** (total 0.014 mol). Por tratamiento con ácido p-toluensulfónico monohidrato en acetato de etilo y aislamiento posterior, se obtiene una segunda porción del compuesto del título **5** (3.39 g, 0.009 mol). (Rendimiento total: 56%).

10

Los datos analíticos están de acuerdo con los reportados en el Ejemplo 2.

Ejemplo 5

15 **6β,7β,15β,16β-dimetileno-3-oxo-17α-pregn-4-eno-21,17-carbolactona (Drospirenona) (5)**



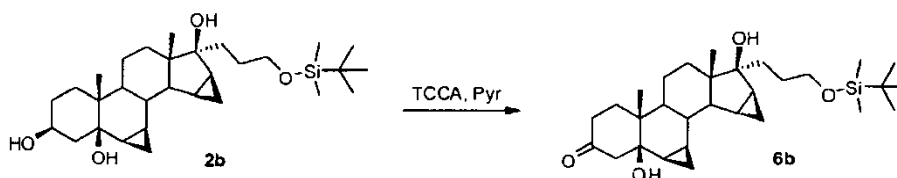
20 17α-(3-hidroxipropil)-6β,7β,15β,16β-dimetileno-5β-androstan-3β,5,17β-triol **3** (8.00 g, título 84%, 0.017 mol) se suspende en acetona (120 ml) a 20°C. Una solución de sal sódica de dicloroisocianurato sódico dihidrato (DCCA, 7.5 g, 0.029 mol) en agua (80.0 ml) se añadió por goteo manteniendo la temperatura a 18–22°C. Una solución de ácido clorhídrico 6N (3.3 ml, 0.020 mol) se añadió por goteo. La reacción se agita por 2 horas, monitoreando la conversión por TLC. La mezcla se filtra después y el panel se lava con acetona (50 ml). El filtrado se lava dos veces con solución de bicarbonato sódico (20 ml, 15 ml). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran bajo presión reducida a 45°C y el residuo se cristaliza a partir de acetona y se seca a 45°C por 16 horas. El producto **5** se obtiene como un sólido incoloro (3.01 g, 0.008 mol, HPLC pureza 96.1%, 46%).

25

30 Los datos analíticos corresponden con los obtenidos en el Ejemplo 2.

Ejemplo 6

35 **17α-[3-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6β,7β,15β,16β-dimetileno-5β-androstan-5,17β-ol-3-ona (6b)**



40 17α-[3-(terc-Butildimetilsilanilo)propil]-6β,7β,15β,16β-dimetileno-5β-androstan-3β,5,17β-triol **2b** preparado de acuerdo con EP2019114A1 (6.00 g, 0.012 mol) se disuelve en diclorometano (60.0 ml) a 25°C y se añade piridina (1.8 ml, 1.76 g, 0.022 mol). Una solución de ácido tricloroisocianúrico (1.80 g, 0.008 mol) en acetona (6.0 ml) se añade y después de pocos minutos se forma algún precipitado. La reacción se verifica por análisis TLC y no se detecta más materia prima mostrando que el proceso de oxidación está completo. Los sólidos se filtran y se lavan con diclorometano (30.0 ml). El filtrado se lava dos veces con solución de sulfhidrato sódico al 10% (2x 50 ml), una vez con con hidrógeno sulfato de sodio al 5% (50 ml) y salmuera (30 ml). Las fases acuosas mezcladas se acidifican a pH=1 con ácido sulfúrico y se extraen con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La solución orgánica se concentra bajo presión reducida a 40°C y el compuesto del título se obtiene como una espuma amarilla (5.8 g, 0.012 mol, 97%) y se usa en la etapa posterior sin purificación adicional.

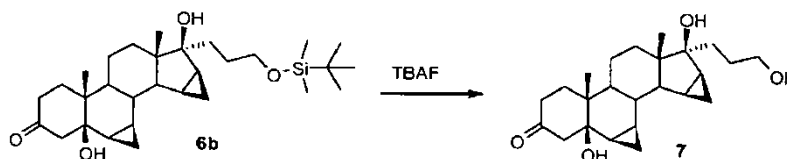
50

¹H-NMR {400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 0.64–2.21 (m, 21H) 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0.17 (m, 1H, ciclopropilo); 0.54 (m, 1H, ciclopropilo); 0.79 (s, 3H, CH₃-18), 0.80 (s, 3H, CH₃-19); 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.24 (d, J=15.4 Hz, 1H, H-4); 2.97 (d, J=15.4 Hz, 1H, H-4); 3.6 (m, 2H, CH₂-O-Si); 4.17 (s, 1H, OH); 4.56 (s, 1H, OH).

5 **¹³C-NMR** {400 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)}: -5.2 (2xCH₃); 7.9 (CH₂); 12.0 (CH₂); 15.5 (CH); 15.6 (CH); 17.5 (C); 17.9 (CH₃); 19.3 (CH₃); 21.7 (CH₂); 22.6 (CH); 24.3 (CH); 25.8 (3xCH₃); 27.3 (CH₂); 33.2 (CH₂); 33.8 (CH₂); 34.2 (CH); 36.1 (CH₂); 36.3 (CH₂); 39.6 (C); 42.4 (C); 45.8 (CH); 52.4 (CH); 53.8 (CH₂); 63.7 (CH₂); 75.2 (C); 80.6 (C); 210.2 (C).
HPLC-MS (ESI): [M-H₂O+H]⁺ = 485, [M+Na]⁺ = 525, [2M+Na]⁺ = 1027

10 Ejemplo 7

17α-(3-Hidroxipropil)-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-5,17β-ol-3-ona (7)



15 Una solución de 17α-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)propilo] - 6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-5,17β-ol-3-ona **6b** obtenido de acuerdo con el Ejemplo 4 (5.8 g, 0.012 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) se trata a 0°C con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidrato (1.8 g, 0.006 mol). Después de agitar por tres horas no es visible más materia prima en TLC y la mezcla se diluye con acetato de etilo (50 ml) y se lava con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Después de la separación la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml). Los solvente orgánicos de la fase superior se eliminaron bajo presión reducida a 45°C y el residuo se recoge en etil acetato (15 ml). Después de agitar a 0°C por 30 minutos el producto se aísla por filtración y se lava con acetato de etilo (5 ml). El compuesto 7 se obtiene como un sólido blancuzco (3.4 g, 0.009 mol, 76%).

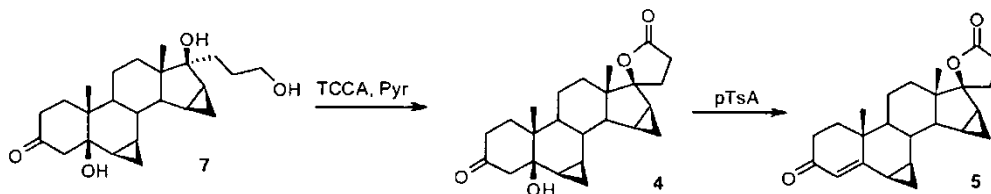
20 **¹H-NMR** {400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 1.97–1.22 (16H); 0.35 (m, 1H, H-ciclopropilo); 0.71 (m, 1H, H-ciclopropilo); 0.91 (m, 1H); 0.94 (s, 6H, CH₃-18+ CH₃-19); 1.09 (m, 1H); 2.08 (bs, 1H, OH); 2.22 (ddd, J= 4.4 Hz, 10.0 Hz, 15.2 Hz); 2.35 (dddd, J=1.6, 4.0, 8.0, 15.2 Hz, 1H, H-2); 2.48 (dd, J=1.6, 15.2 Hz, 1H, H-4); 2.98 (d, J=15.2 Hz, 1H, H-4); 3.75 (m, 2H, CH₂OH).

30 **¹³C-NMR** {400 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)}: 8.3 (CH₂); 12.5 (CH₂); 15.9 (CH); 16.0 (CH); 18.0 (CH₃); 19.8 (CH₃); 22.1 (CH₂); 22.7 (CH); 24.8 (CH); 27.7 (CH₂); 34.1 (CH₂); 34.2 (CH₂); 34.6 (CH); 36.5 (CH₂); 36.6 (CH₂); 39.7 (C); 42.4 (C); 45.6 (CH); 52.2 (CH); 53.8 (CH₂); 62.0 (CH₂); 75.3 (C); 80.7 (C); 210.3 (C).
 35 **HPLC-MS** (ESI): [M-H₂O+H]⁺ = 371, [M+Na]⁺ = 411, [2M+Na]⁺ = 799

Ejemplo 8

6β,7β,15β,16β-Dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

(Drospirenona) (5)



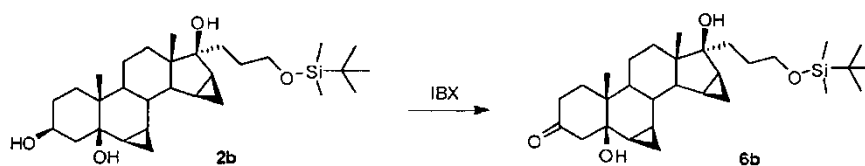
45 17α-(3-Hidroxipropil)-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-5,17β-ol-3-ona **7** obtenido de acuerdo con el Ejemplo 7 (3.3 g, 0.009 mol) se disuelve en diclorometano (60 ml) y piridina (2.5 ml, 0.031 mol) a 20°C y se añade una solución de TCCA (2.0 g, 0.009 mol) en acetona (6.0 ml). La mezcla se agita a 20°C y después de 3.5 horas el análisis TLC muestra que la conversión al compuesto **4** está completa. La suspensión se filtra después y una solución se recoge la cual se lava dos veces con solución de bisulfito sódico al 7% (2 x 50 ml), una vez con solución de bisulfato sódico al 5% (50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo (30 ml). Por tratamiento con el ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0.40 g, 0.002 mol) primero a 0°C y después a 25°C por una hora la formación de Drospirenona se completa. La mezcla se

lava con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y con salmuera (10 ml). La fase orgánica se concentra bajo presión reducida proporcionando el producto crudo **5** (3.4 g). El sólido se cristaliza a partir de acetona (10 ml) obteniendo una primera porción de **5** (1.20 g, 0.003 mol, HPLC pureza 99.3%). Los licores madre se concentran y el residuo se cristaliza a partir de *tert*-butilmetiléter (7.0 ml). Después de la filtración se obtiene un segundo cultivo de **5** (1.0 g, 0.003 mol, HPLC pureza 97.5%). (Rendimiento total : 0.006 mol, 70%).

Los datos analíticos están de acuerdo con los reportados en el Ejemplo 2.

Ejemplo 9

17 α -[3-(*tert*-Butil-dimetilsilaniloxi)propil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-5,17 β -ol-3-ona (6b)

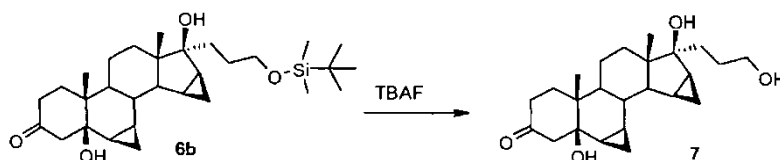


Ácido 2-yodoxibenzoico (4.4 g, 0.016 mol) se suspende en dimetilsulfóxido (20.0 ml) a 25°C y se añade 17 α -[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol **2b** preparado de acuerdo con EP2019114A1 (5.0 g, 0.010 mol). Después de 3-4 minutos la mezcla se vuelve una solución clara que vuelve a cambiar a una suspensión dos horas después. Cuando el análisis TLC revela que no hay más materia prima presente, se añade agua (50 ml) seguido por acetato de etilo (50 ml). Los sólidos se filtran y se lavan con agua y acetato de etilo; las dos capas del filtrado se separan. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y las fases se separan. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (50 ml) y salmuera (30 ml) y se concentran bajo presión reducida a 45°C para producir el compuesto **6b** (5.8 g, 0.012 mol, 73%).

Los datos analíticos corresponden con los reportados en el Ejemplo 6.

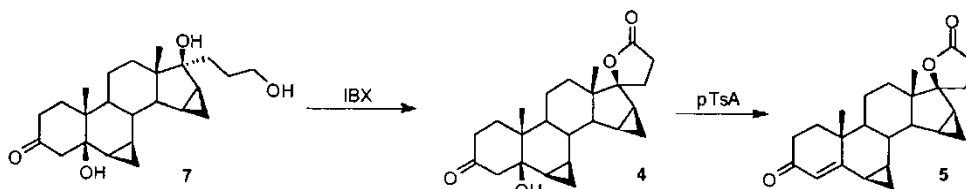
Ejemplo 10

17 α -[3-hidroxipropil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-5,17 β -ol-3-ona (7)



17 α -[3-(*tert*-Butil-dimetilsilaniloxi)propil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-5,17 β -ol-3-ona **6b** obtenida de acuerdo con el Ejemplo 9 (5.5 g, 0.011 mol) se disuelve en tetrahidrofurano y se enfría hasta 0°C. Se añade fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato en tres porciones (1.74 g, 0.006 mol) durante 2 horas; la mezcla se agita después a 0°C por dos horas adicionales y se analiza por TLC. Después de dejar que la reacción alcance la temperatura ambiente, se añade acetato de etilo (50 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y las fases se separan. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml). Después de la separación el solvente orgánico se elimina bajo presión reducida a 45°C proporcionando el producto **7** como un sólido amarillo pálido (5.4 g, cuantitativo) que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los datos analíticos corresponden con los reportados en el Ejemplo 7.

Ejemplo 11**6 β ,7 β ,15 β ,16 β -Dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,7-carbolactona****5 (Drospirenona) (5)**

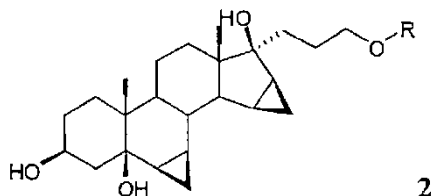
10 Una suspensión de IBX (8.5 g, 0.030 mol) en dimetilsulfóxido (50.0 ml) se añade a 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-5,17 β -ol-3-ona **7** obtenida de acuerdo con el Ejemplo 10 (5.2 g, 0.010 mol) a 25°C y la reacción se agita por 1.5 horas. La temperatura se eleva después hasta 45°C y la agitación es continuada durante la noche.

15 La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente, cuando el acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) se añaden. Después de filtrar las sales y lavar el sólido con acetato de etilo y agua, las capas recogidas se separan. La fase orgánica se lava con agua (50 ml) y salmuera (30 ml) y las fases acuosas combinadas se extraen con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas se concentran bajo presión reducida a 45°C proporcionando un residuo que contiene una mezcla de **4** y **5** que se disuelve en acetato de etilo (50 ml). Ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0.50 g, 0.003 mol) se añade después a 0°C y la mezcla se deja alcanzar 25°C. Después de 30 minutos la formación de Drospirenona **5** se completa y la mezcla se lava con solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Las fases acuosas se extraen con acetato de etilo (2x 20 ml); después de la separación las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida a 45°C. El producto crudo se recoge con *terc*-butilmetil éter (10 ml) a 50°C bajo agitación y después se enfría hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, el sistema se enfría hasta 0–5°C y el precipitado se filtra. El sólido en el filtro se lava con *terc*-butilmetil éter (5.0 ml) y después se deja secar durante la noche a temperatura ambiente (2.4 g, 0.007 mol, HPLC pureza 94.5%, 65%).

30 Los resultados analíticos están de acuerdo con los reportados en el Ejemplo 2.

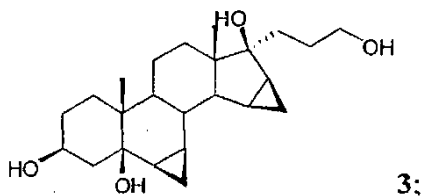
REIVINDICACIONES

1. El proceso para la preparación de 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona (Drosipirenona, 5) a partir de un compuesto de la fórmula 2

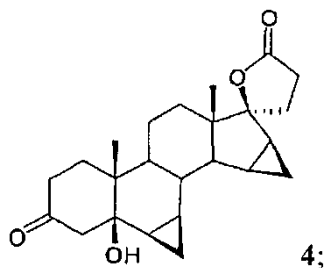


en donde R es un grupo protector hidroxilo seleccionado del grupo que consiste de un derivado de sililo Q₃Si-, en donde cada Q, independientemente uno de otro, representa (C₁-C₆)alquilo, (C₆-C₁₀)arilo, (C₁-C₄)alquilarilo o (C₁-C₄)alcoxiarilo, dicho proceso comprende las siguientes etapas secuenciales: a) c):

- a) eliminación del grupo protector hidroxilo del compuesto de la fórmula 2 para dar 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol de la fórmula 3



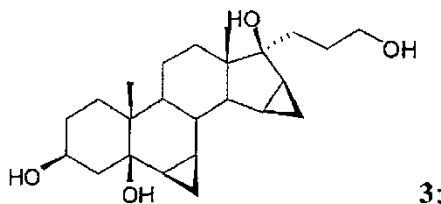
- b) reacción del compuesto de la fórmula 3 con un agente oxidante seleccionado de 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazina-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (TCCA) en presencia de una base o con 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona 1-óxido (IBX) para dar el compuesto de la fórmula 4



- c) eliminación de agua de las posiciones C4-C5 del compuesto 4, con lo cual se obtiene Drosipirenona 5;

o las siguientes etapas secuenciales a') - b'):

- a') eliminación del grupo protector hidroxilo del compuesto de la fórmula 2 como se definió anteriormente para dar 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5 β ,17 β -triol de la fórmula 3

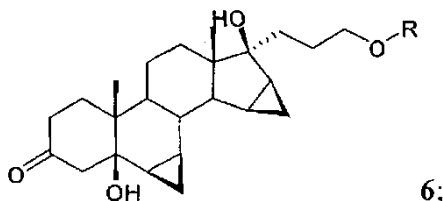


- b') reacción del compuesto de la fórmula 3 con el agente oxidante 1,3-dicloro-1,3,5-triazina-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (DCCA), o una sal de metal alcalino de este, en presencia de un

ácido con eliminación concomitante de agua de las posiciones C4–C5 para proporcionar Drospirenona **5**.

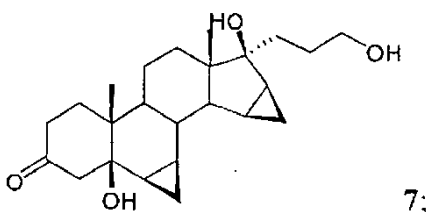
o las siguientes etapas secuenciales a") – d"):

- 5 a") reacción de un compuesto de la fórmula 2 con un agente oxidante seleccionado de TCCA o IBX para dar a compuesto de la fórmula **6**

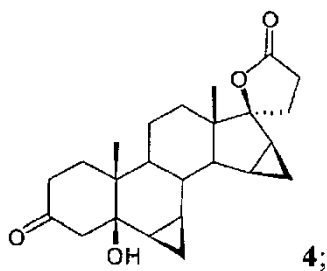


- 10 en donde R es seleccionado del grupo que consiste de un derivado de sililo Q_3Si- , en donde cada Q, independientemente uno de otro, representa (C_1-C_6) alquilo, (C_6-C_{10}) arilo, (C_1-C_4) alquilarilo o (C_1-C_4) alcoxiarilo;

- 15 b") eliminación del grupo protector hidroxilo del compuesto obtenido en la etapa a"), por lo cual se obtiene el compuesto **7**



- 20 c") reacción del compuesto **7** con un agente oxidante seleccionado de TCCA o IBX para dar el compuesto de la fórmula **4**



- 25 d") eliminación de agua de las posiciones C4–C5 del compuesto **4**, por lo cual se obtiene la Drospirenona **5**.

- 25 **2.** El proceso de la reivindicación 1 en donde el grupo protector hidroxilo es un derivado de sililo seleccionado del grupo de $-Si(CH_3)_3$ o $-Si(CH_3)_2[C(CH_3)_3]$.
- 30 **3.** El proceso de las reivindicaciones 1 y 2 en donde en la etapa a) o a') el grupo protector hidroxilo es $-Si(CH_3)_3$.
- 4.** El proceso de las reivindicaciones 1 y 2 en donde en la etapa a) o a'), o a") y b") el grupo protector hidroxilo es $-Si(CH_3)_2[C(CH_3)_3]$.
- 35 **5.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1–4 en donde en la etapa b) o en las etapas a") y c") el agente oxidante es TCCA.
- 6.** El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1–4 en donde en la etapa b) en las etapas a") y c") el agente oxidante es IBX.

7. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1–4, en donde en la etapa b') se usa la sal sódica de DCCA dihidrato.
- 5 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la oxidación se realiza a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 70°C en un solvente orgánico seleccionado de cetonas, ésteres, amidas, solventes clorados y mezcla de estos, en presencia de un base.
- 10 9. El proceso de las reivindicaciones 5 y 8 en donde la oxidación se realiza en una mezcla de diclorometano y acetona y la base es piridina.
10. El proceso de las reivindicaciones 5 y 8 en donde la oxidación se realiza en acetato de etilo y la base es piridina.
- 15 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la oxidación se realiza a una temperatura entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 70°C en un solvente orgánico seleccionado de dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano y mezclas de estos.
- 20 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la oxidación se realiza en un solvente orgánico seleccionado del grupo que consiste de cetonas, ésteres, amidas, solventes clorados o mezclas de estos en presencia de agua en cantidades entre 10% y 50% v/v del solvente orgánico, a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C.
- 25 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en las etapas c) o d") la eliminación de agua de las posiciones C4–C5 del compuesto 4 para dar Drospirenona 5 se realiza por tratamiento ácido en un solvente orgánico.
- 30 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el tratamiento ácido se realiza con ácido p-toluensulfónico en acetato de etilo.
15. El compuesto 17 α -[3-hidroxiopropil]-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-5,17 β -ol-3-ona de la fórmula 7.

